Arbeit aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin
Stellvertretender Direktor Prof. Dr. Zeiß

Die Leistungsfähigkeit der Indikator-Tellur-Nährplatte nach Clauberg bei der bakteriologischen Diphtherie-Diagnose sowie die Differenzierung der gefundenen Diphtheriestämme nach Typen auf Grund ihres Wachstums und ihrer Zuckerspaltung

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Karl Moser

aus Obernheim

Promotion am 20. März 1937

Druck von Thomas & Hubert, Spezialdruckerei für Dissertationen, Weida i. Thür.

951

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Weigmann

Korreferent: Prof. Dr. Zeiß

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Kaum ein Gebiet der Bakteriologie ist heute so sehr Mittelpunkt ausgedehnter Forschung und regster Diskussionen, wie die Diphtherie. Von verschiedenen Seiten wird versucht, den Problemen dieser Infektionskrankheit näher zu kommen. Der Grund für dieses erneute Interesse ist in der Beobachtung zu suchen, daß seit dem Jahre 1930 die statistische Kurve der Diphtherieerkrankungen in dauerndem Aufsteigen begriffen ist, und daß das Diphtherieheilserum in manchen Fällen die früher beobachtete gute Wirkung vermissen läßt.

Diese beiden Momente, die Zunahme der Diphtherieerkrankungen und das gelegentliche Versagen des Heilserums, haben in den letzten Jahren wieder besonderes Interesse dieser Infektionskrankheit zuwenden und deren Bekämpfung in erhöhtem Maße für notwendig erscheinen lassen.

Für eine wirksame Bekämpfung ist es zunächst von größter Wichtigkeit, eine einwandfreie Diagnose zu stellen. Dies kann nur auf Grund des Nachweises des Erregers geschehen. Da dieser Nachweis der Diphtheriebazillen aber ganz besonders von der Güte des Nährbodens abhängig ist, ist es verständlich, wenn von jeher und ganz besonders in den letzten Jahren das Bestreben verschiedener Bakteriologen dahin ging, den für die Diphtheriebazillen optimalen Nährboden zu finden. Das Loefflerserum, der klassische Diphtherienährboden, mußte bis vor wenigen Jahren als der beste und zuverlässigste Nährboden angesehen werden. Die vorzüglichen Eigenschaften desselben, nämlich das gute Wachstum und die für die mikroskopische Diagnose so wichtige ungehemmte morphologische Entfaltung

der Diphtheriebazillen, konnten bis auf den heutigen Tag von keinem anderen Nährboden übertroffen werden. Neben den angeführten Vorzügen hat die Loefflerplatte aber auch verschiedene Mängel aufzuweisen. Diese bestehen vor allem darin, daß auf ihr die Begleitbakterien stark wachsen und oft die Diphtheriebakterien überwuchern. Dadurch entgehen die Diphtheriestäbchen trotz genauester Durchsuchung des mikroskopischen Präparates recht oft dem Auge des Untersuchers, oft gelangen überhaupt keine Diphtheriebakterien auf den Objektträger. Ferner wird durch manche Begleitbakterien der Loefflersche Nährboden verflüssigt und der Nachweis von Diphtheriebazillen dadurch unmöglich gemacht. Der Umstand, daß von jeder beimpften Loefflerplatte ein mikroskopisches Präparat angefertigt, und jedes dieser Präparate ganz exakt nach etwa vorhandenen Diphtheriestäbchen durchsucht werden muß, bedingt einen großen Zeitverlust, der dem Patienten zum Nachteil gereicht. In der Absicht, diese Mängel bei der Diphtheriediagnose zu beseitigen, wurde von verschiedenen Autoren versucht, einen besseren und zuverlässigeren Nährboden zu schaffen. Es kam im wesentlichen darauf an, eine Verflüssigung des Nährbodens zu verhindern und das Wachstum der Begleitbakterien zu unterdrücken, ohne dadurch das Wachstum der Diphtheriebazillen zu beeinträchtigen. Dadurch sollte auch der Nachweis vereinzelt wachsender Diphtheriestäbchen ermöglicht werden. Von solchen Nährbodenversuchen sei erwähnt die Serum-Galleplatte von *Drigalski* und *Bierast,* die Tellurplatte von *Konradi* und *Troch* (1), ferner die Tellureigelbplatten von *Douglas* und *Pergola.* Weitere Tellurmodifikationen wurden versucht von *Gilbert* und *Ruth.* Außerdem sind noch zu erwähnen die Serum-Lackmusplatte nach *Costa, Troisier* und *Douvergne,* der Serumagar nach *Tochtermann,* ein Alkalialbuminatagar mit Serum von *Ioos, Klein* und *Deycke,* dann Aszytes-Blutglycerolat nach *Cantini,* Glycerin-Blutagar nach *Mandelbaum* und *Heinemann,* die Eiernährböden von *Lubenau* und der Rhodankaliumnährboden von *Rankin.* Von all diesen vielen Nährböden dürfte besonders interessieren der Tellur-Nährboden von *Conradi* und *Troch* (1), weil hier zum erstenmal das Tellur für die Diphtheriediagnose verwandt und der Versuch gemacht wurde, die bakteriologische Diphtheriediagnose makroskopisch zu stellen.

Durch den Tellurzusatz des Nährbodens wurden die Diphtheriekolonien schwarz verfärbt und sollten sich dadurch von den ungefärbt bleibenden Kolonien der Begleitbakterien unterscheiden. Allerdings nahm auch ein Teil dieser Begleitbakterien schwarze Färbung an, so daß Verwechslungen unvermeidlich

waren. Trotzdem nach den Angaben von *Conradi* und *Troch* auf dieser Tellurplatte 94% von 121 Diphtheriefällen gefunden wurden gegenüber 48% auf der Loefflerplatte, konnte dieser Nährboden die Loefflerplatte in der Praxis doch nicht verdrängen. Das umständliche Verfahren und die Unmöglichkeit der makroskopischen Differenzialdiagnose zwischen den auf der Tellurplatte schwarz gefärbten Diphtheriekolonien und den ebenfalls schwarzen Kolonien verschiedener Begleitbakterien verhinderten, daß die Tellurplatte für die praktische Diphtheriediagnose verwandt wurde.

In den letzten Jahren wurden nunmehr Tellurnährböden nach den verschiedensten Modifikationen hergestellt und propagiert. Es sind hier zu erwähnen die drei Tellurplatten von *Clauberg*, der K-T-C-Blutagar von *Pesch*, der unter anderem Kupfersulfat 1/4000, Tellur 1/4000 und Zystin 1/10000 enthält, ferner der Blut-Tellur-SH-Agar von *Gundel* und *Tietz*. Der K-T-C-Blutagar von *Pesch* (2) ist als Anreicherungsnährboden gedacht und wird neben der Loefflerplatte verwandt. Obwohl durch diese Anreicherungsmethode die Anzahl der gefundenen Diphtheriefälle gegenüber dem Loefflerserum allein um 70% gesteigert sein soll, hat sie andererseits den Nachteil, daß das Ergebnis der Untersuchung sich um einen Tag verzögert. Der Blut-Tellur-SH-Agar von *Gundel* und *Tietz* (3) ist neu und erst vor kurzer Zeit veröffentlicht worden. Der erste Diphtherie-Nährboden von *Clauberg* (4), die Blutvitamin-Aszites-Tellursalz-Nährplatte (3 Teile Kochblutagar, 1 Teil Aszitesflüssigkeit, 1%ige Kaliumtelluritlösung im Verhältnis 4 zu 100) hatte den Nachteil, daß zu ihrer Herstellung Aszitesflüssigkeit verwandt wurde, deren Eiweißgehalt nicht konstant ist, sondern von 0,2 bis 8% schwanken kann. Außerdem steht Aszitesflüssigkeit nicht immer und vor allem nicht in jeder gewünschten Menge zur Verfügung. Um sich von diesen Schwankungen des Gehalts und der Menge der Aszitesflüssigkeit unabhängig zu machen, stellte *Clauberg* einen zweiten Nährboden zusammen, die Normal-Tellur-Nährplatte (5), bestehend aus Blutwasser 1:2, Blutglycerinagar 2:1, 3%igem Nähragar von p_H 7,5, 4 auf 100 einer 1%igen Kaliumtelluritlösung. Dieser zweite *Claubergsche* Nährboden wurde von verschiedenen Stellen geprüft (6) und erwies sich der Loefflerplatte gegenüber als weit überlegen, weshalb er auch von vielen Untersuchungsinstituten an Stelle des Loefflerserums für die Diphtherieuntersuchung eingeführt wurde. Die besonderen Vorzüge dieser Normal-Tellur-Nährplatte sind einfache Herstellung, weitgehende Hemmung des Wachstums der Begleitbakterien, hohe diagnostische Sicher-

heit, erhebliche Arbeitsentlastung, erleichterte Reinzüchtung und keine Verflüssigung des Nährbodens. Über den dritten *Clauberg*schen Nährboden, die Indikator-Tellur-Platte, wird im zweiten Teil der Arbeit eingehend berichtet.

II.

Im weiteren Verlauf bezeichne ich den Blutvitamin-Aszites-Tellursalz-Nährboden von *Clauberg* als Claubergplatte I, die Normaltellurnährplatte als Claubergplatte II und die Indikator-Tellurplatte als Claubergplatte III.

Clauberg berichtet im Zentralblatt für Bakteriologie (Band 132/1934) von einem — „jede färberisch mikroskopische Analyse entbehrlich machenden Verfahren zur bakteriologischen Diphtheriediagnose, insonderheit zur Differenzialdiagnose von Diphtherie und Pseudodiphtherie vermittels einer durch Dextrose und Indikatorzusatz verbesserten, elektiv wirkenden Tellurplatte". — Im Gegensatz zu den Pseudodiphtheriebazillen und anderen auf der Mundschleimhaut vorkommenden Begleitbakterien haben die Diphtheriebazillen die Fähigkeit, die dem Nährboden zugesetzte Dextrose in Milchsäure zu spalten. Der bei der Herstellung des Nährbodens farblose Indikator Wasserblau wird durch die gebildete Milchsäure dunkelblau gefärbt. Der ebenfalls farblose Indikator Metachromgelb erhält durch die alkalischen Stoffwechselprodukte mancher Pseudodiphtheriebazillen orangegelbe Farbe. Es sind daher die Diphtheriekolonien auf diesem Nährboden von intensiv blauem Hof umgeben, während die Pseudodiphtheriekolonien die Farbe des Nährbodens unverändert lassen, oder einen orangegelben Hof bilden. Diese Farbreaktion tritt nach 36 bis 48 Stunden auf. Zur Vervollkommnung dieses Nährbodens mußte erreicht werden, daß die Farbreaktion schon früher eintritt und das Untersuchungsergebnis nicht erst nach zwei Tagen zu ersehen ist. In Auswertung der Arbeiten von *Braun, Hofmeier* und *Mündel* (7) über die Ernährungsphysiologie der Diphtheriebazillen verwandte *Clauberg* für die Herstellung seines Nährbodens nunmehr außerdem noch Zystin, Natriumazetat und Phosphat. Nach den oben genannten Autoren sollen diese Substrate das Wachstum der Diphtheriebazillen stark anregen, nach *Braun* und *Hofmeier* soll das Zystin sogar unbedingt zum Leben der Diphtheriebazillen notwendig sein. Die verbesserte Claubergplatte III setzt sich nun-

mehr wie folgt zusammen: Auf je 100 ccm Nährmasse berechnet

50 g Blutwasser-Blutglycerolat,
42 g Nähragar (3,5 bis 4 %ig, p_H 7,5),
6 g Wasserblau (6. B. extra P.),
2 g Metachromgelb (II.R.D.),
1,5 g Dextrose.
0,15 g Natrium-Azetat,
0,0125 g Zystin,
4 g Kalium-Telluritlösung (1 %ig),
(2 g NaCl des Nähragars sind ersetzt durch
2 g Natriumphosphat).

Hinsichtlich der Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten *Claubergs* (8).

In der angeführten Zusammensetzung und genau nach den Anweisungen *Claubergs* wurde die Indikator-Tellurplatte von uns hergestellt und für die Untersuchungen verwandt. Es wurde in der Weise vorgegangen, daß mit dem das diphtherieverdächtige Material enthaltenden Wattetupfer eine Schmierplatte angelegt wurde, und zwar wurde immer zuerst die Claubergplatte II, die zum Vergleich herangezogen wurde, bestrichen und nachher erst die Claubergplatte III. Auf diese Weise wurde mit Absicht die zu prüfende Platte unter ungünstigere Bedingungen gestellt. Dies wirkte sich vor allem bei solchen Tupfern aus, die nur spärlich diphtheriestäbchenhaltiges Material enthielten. Das Ergebnis wurde jeweils nach 15 bzw. 24 Stunden Bebrütung festgestellt. In Zweifelsfällen, das heißt in all den Fällen, in denen das Ergebnis der beiden Platten nicht übereinstimmte, wurde auf Loefflerserum überimpft. Die auf der elektiv wirkenden Tellurplatte von Begleitbakterien befreiten Diphtheriebazillen fanden auf der Loefflerplatte gutes Wachstum und ermöglichten die Entscheidung dieser Fälle.

Entsprechend den Angaben von *Clauberg* wuchsen die Diphtheriekolonien auf der Claubergplatte III als runde, flache, je nach Wachstumsdichte 1—3 mm Durchmesser erreichende Kolonien. Die Oberfläche der Kolonien war glatt, mattglänzend und von grauer, etwas gefleckter Farbe mit leicht braunem Unterton. Der Rand der Kolonien erschien unscharf. In der Mitte derselben sah man einen scharf abgegrenzten, kleinen, dunkelschwarzbraunen Zentralpunkt. Rings um die Kolonie war der Nährboden dunkelblau verfärbt. Diese Färbung trat nach 10 bis 12 Stunden auf, in manchen Fällen auch schon früher. Die Pseudodiphtheriebazillen wuchsen in kleinen, kugeligrunden Kolonien mit teils schwarzer, teils brauner Farbe. In manchen Fällen, nicht immer, wurde der Nährboden

durch die Pseudodiphtheriebazillen aufgehellt und erhielt orangegelbe Farbe. Neben verschiedenen Kokken, die ohne Veränderung des Nährbodens wuchsen, fanden wir auch hin und wieder Kokkenkolonien, welche ebenfalls von einem blauen Hof umgeben waren. Diese Kokkenkolonien waren kleiner als die Diphtheriekolonien, in der Mitte dunkelschwarzbraun mit einem helleren ausgesprochen braunen Rand. Der Nährboden zeigte um diese Kolonien herum eine schmutzigblaue Verfärbung mit einem Stich ins Grüne bis Gelbbraune. Es konnten somit in den meisten Fällen diese den Nährboden ebenfalls blaufärbenden Kokkenkolonien makroskopisch von Diphtheriekolonien unterschieden werden. Freilich fanden wir auch Fälle, bei denen eine derartige makroskopische Unterscheidung recht schwer und oft sogar unmöglich war. In diesen Fällen mußte das mikroskopische Präparat zu Hilfe gezogen werden. Allerdings gelang es nicht, von der Claubergplatte III ein schönes, nach *Neißer* gefärbtes Stäbchen darzustellen, da durch die Spaltprodukte der Dextrose die Form der Diphtheriestäbchen stark beeinträchtigt wurde. Durch ein Fuchsinpräparat, in dem die Diphtheriebazillen als diphtherieähnliche Stäbchen erschienen, ließen sich jedoch die genannten Grenzfälle entscheiden, und somit die Differenzialdiagnosen zwischen Kokken und Diphtheriebazillen stellen. Als Seltenheit kamen noch Heubazillen (bacillus subtilis) vor, die ebenfalls eine Bläuung des Nährbodens veranlaßten. Sie wuchsen in großen, bis zu 5 mm Durchmesser erreichenden, flachen, scheibenförmigen Kolonien. Die Kolonien hatten eine ziemlich feuchte, glänzende Oberfläche und waren im gesamten tief dunkelblau gefärbt. Nach 48stündiger Bebrütung bekam die zunächst kreisrunde Kolonie einen stark gezackten Rand mit kürzeren und längeren Ausläufern. Um die Kolonie herum entstand ein schmaler gelber Ring, der sich gegen das übrige Blau des Nährbodens scharf abgrenzte. Auch diese Kolonien konnten ohne weiteres von Diphtheriekolonien unterschieden werden und machten keine diagnostischen Schwierigkeiten. Die von *Clauberg* beschriebenen elfenbeinfarbenen Sproßpilzkolonien, die ebenfalls den Nährboden blau färben sollten, konnten wir in keinem der untersuchten Fälle finden.

Um alle diese erwähnten Unterschiede der Kolonien und der Farbveränderungen des ursprünglich leicht braunroten Nährbodens zu erkennen, sind an den Nährboden ganz bestimmte Anforderungen zu stellen. Die Nährmasse muß klar sein und völlig durchsichtig. Sie darf durch das Erwärmen keinen zu dunklen Farbton erhalten. Durch vorheriges Filtrieren der Farblösungen läßt es sich vermeiden, daß ungelöste Farbpartikelchen in die

Nährmasse gelangen. Ferner müssen die Platten so dünn wie nur möglich ausgegossen werden, so daß die bewachsenen Platten im durchfallenden Licht betrachtet werden können.

Die folgende Tabelle A gibt eine Zusammenstellung der Untersuchungsbefunde.

Tabelle A.

Spalte	Auf Claubergplatte II	Auf Claubergplatte III	Anzahl	Anzahl in Prozenten
a	o	o	2342	92,22
b	+	+	156	6,14
c	o	+	24	0,94
d	+	kein Wachstum	16	0,62
e	o	+	2	0,08
			2540	100

(Die in Spalte c, d und e angeführten Stämme wurden nachträglich auch auf Loefflerserum überimpft. Das Ergebnis war bei den Stämmen der Spalten c und d positiv, bei den Stämmen der Spalte e dagegen negativ.)

Von den in Spalte a der Tabelle aufgeführten 2342 negativen Fällen konnten auf der Claubergplatte II etwa 80 % makroskopisch als negativ erkannt werden. Von den restlichen 20 % mußten mikroskopische Präparate angefertigt werden, um sie einwandfrei als negativ beurteilen zu können. Von den Claubergplatten III dagegen waren es nur 11 Fälle (0,46 %), die nicht makroskopisch erkannt werden konnten. Bei diesen 11 Fällen war eine atypische Bläuung des Nährbodens eingetreten, so daß sie näherer Untersuchung unterzogen werden mußten. Obwohl die meisten dieser Fälle unter dem Plattenmikroskop als diphtherieunverdächtig erschienen, wurden von allen mikroskopische Präparate angefertigt. In acht von diesen mit Fuchsin gefärbten Präparaten fanden sich Kokken, in den drei übrigen dagegen lange, plumpe, kettenförmig gelagerte Stäbchen, die als Heubazillen identifiziert werden konnten.

Spalte b enthält die auf beiden Nährböden positiven Fälle. Während von der Claubergplatte II die Diagnose nur mikroskopisch durch das Präparat gestellt wurde, konnten die Aussaaten auf der Claubergplatte III auf Grund des typischen Kolonienwachstums und der intensiven Bläuung des Nährbodens schon makroskopisch als positiv erkannt werden. Zur Kontrolle wurde von den Kolonien eines Teiles der Clauberg-

platten III ebenfalls mikroskopische Präparate angefertigt und mit Fuchsin gefärbt. Es fanden sich in jedem Falle diphtherieähnliche Stäbchen. Eine Anzahl dieser Kolonien wurde außerdem noch auf Lofflerserum überimpft. In jedem Falle konnten Diphteriestäbchen mit einwandfreier Form, Färbung und Lagerung gezüchtet werden.

Die Spalte c enthält 24 Fälle, bei denen die Claubergplatte II ein negatives Resultat ergab. Auf der Claubergplatte III dagegen waren die für Diphtherie typischen Kolonien mit Blaufärbung des Nährbodens zu erkennen. Da in diesen Fällen das Ergebnis der beiden Platten nicht übereinstimmte, wurden die positiven Fälle der Claubergplatte III weiter geprüft. Die Fuchsinpräparate ergaben diphtherieähnliche Stäbchen. Nach Überimpfung auf Loefflerserum ließen sich einwandfreie Diphtheriebazillen züchten. Ein Teil dieser Fälle ergab auf beiden Platten nur ein sehr spärliches Wachstum und nur vereinzelte Diphtheriekolonien auf der Claubergplatte III. Ein anderer Teil zeigte ein dichtes Wachstum von Pseudodiphtheriebazillen, in dem die spärlich wachsenden Diphtheriekolonien überwuchert wurden und dadurch auf der Claubergplatte II der Beobachtung entgingen, während sie auf der Claubergplatte III durch die Blaufärbung des Nährbodens noch erkannt werden konnten.

Die Spalte d zeigt 16 Fälle, welche auf der Claubergplatte II positiv waren, während auf der Claubergplatte III keinerlei Wachstum zu erkennen war. Auch bei diesen Fällen waren die verschiedenen Resultate der beiden Platten sehr wahrscheinlich dadurch bedingt, daß beim Ausstreichen der Platten das spärlich Diphtheriebazillen enthaltende Material auf der Claubergplatte II bereits verbraucht wurde. Eine erneute Beimpfung der Claubergplatte III mit Diphtheriekolonien der Claubergplatte II ergab auch auf der Claubergplatte III nachträglich positive Resultate.

Die Spalte e enthält zwei Fälle, die auf der Claubergplatte III nach Kolonieform und Bläuung des Nährbodens einwandfrei positiv waren und auch bei der Fuchsinfärbung im mikroskopischen Präparat diphtherieähnliche Stäbchen ergaben. Auf der Claubergplatte II waren beide Fälle unverdächtig. Auch die nachträgliche Überimpfung auf Loefflerserum ergab kein einwandfrei positives Resultat. Mikroskopisch ergab das Präparat kurze, weder schlanke noch plumpe Stäbchen ohne Polkörnchenfärbung. Das Protoplasma des Bakterienleibes hatte segmentiert Farbe angenommen, die Lagerung der Stäbchen war das einzige auf Diphtherie verdächtige Zeichen. Der Tierversuch war in beiden Fällen negativ. Eine positive Erledigung dieser beiden

Fälle nach dem mikroskopischen Bilde war unmöglich. Die Aufzeichnungen im Einlaufjournal ergaben, daß der eine der beiden Abstriche von einem Patienten bzw. Bazillenträger stammte, dessen Abstriche im Laufe von einigen Wochen bereits 5 mal Diphtheriebazillen enthielten. Über den anderen Fall konnte nichts weiter festgestellt werden.

Hier würde also die Claubergplatte III zwei Fälle als positiv erscheinen lassen, die nach den übrigen Befunden (Form, Neißerfärbung, Tierpathogenität) als negativ anzusehen sind. Wieweit hier ein Fehler des Clauberg-III-Nährbodens vorliegt, läßt sich schwer entscheiden. Wir wissen aus zahlreichen Arbeiten, *Bitter, Gundel* und *Sancho, Kliewe, Levinthal* (24), daß sich Diphtheriebazillen in Pseudodiphtheriebazillen experimentell umwandeln lassen und wir müssen annehmen, daß diese Umwandlung auch unter natürlichen Bedingungen auf der menschlichen Rachenschleimhaut stattfindet, wofür die Speichelversuche von *Dold* und *Weigmann* (23) sprechen. Man könnte also daran denken, daß hier in diesen beiden Fällen Übergangsformen vorliegen, die einen Teil ihrer Eigenschaften, nämlich die Zuckerspaltung noch besitzen, andere Eigenschaften aber, wie Form, Neißerfärbung und Tierpathogenität, eingebüßt haben.

Außerhalb der Untersuchungen wurden noch 66 Diphtheriestämme gezüchtet, die nachträglich auch auf die Claubergplatte III überimpft wurden. Alle 66 Stämme wuchsen in der typischen Kolonieform und färbten den Nährboden blau.

III.

Der Versuch, die Diphtheriebazillen hinsichtlich ihres verschiedenen biologischen Verhaltens nach bestimmten Typen zu differenzieren und die Frage der Abhängigkeit des klinischen Verlaufes einer Diphtherie vom Typus des die Krankheit verursachenden Diphtheriebazillus, sowie die Beziehung zwischen Diphtherietyp und Epidemiologie bilden heute den Stoff für einen großen Teil der Arbeiten auf dem Gebiete der bakteriologischen Diphtherie. Deshalb hielten wir es für angebracht, das diphtheriepositive Material, welches sich bei der beschriebenen Prüfung der *Claubergs*chen Indikator-Tellurplatte ergab, auch nach der Richtung der Typenfrage hin zu untersuchen.

Schon im Jahre 1897 berichtet *Zupnik* (8) in der Berliner klinischen Wochenschrift über das verschiedene Verhalten der Diphtheriebazillen im Bezug auf Gramfärbung, Wachstum in

Bouillon, Beweglichkeit und Tierpathogenität. Es gelingt ihm, zwei verschieden sich verhaltende Diphtheriebazillengruppen darzustellen und er kommt zu der Folgerung, der Loefflerbazillus sei — „entweder ein Sammelbegriff verschiedener, möglicherweise in dieselbe natürliche Familie gehörender Arten, die keine primäre, sondern eine sekundäre Bedeutung für die Diphtherie haben, oder aber man habe es mit Ernährungsmodifikationen oder natürlichen Varietäten derselben Art zu tun". — Schon damals also tauchte die Frage auf, ob man es mit A r t e n oder V a r i e t ä t e n zu tun habe und heute noch ist man wohl kaum in der Lage, diese Frage einwandfrei zu beantworten. Sieben Jahre später gelang es *Schwoner* (10), ebenfalls zwei Diphtheriebazillengruppen zu differenzieren, eine haemolytische Gruppe und eine nicht haemolytische Gruppe. 1912 konnte *Bärthlein* (11) von einer Anzahl mutierender Diphtheriekulturen verschiedene Varietäten isolieren, die im Koloniewachstum, in ihrem morphologischen Verhalten und in der Virulenz ausgesprochene Differenzen zeigten. Im Jahre 1915 veröffentlichte *van Riemsdijk* (12) Untersuchungsergebnisse, wonach sich die Corynebakterien auf Grund verschiedener Agglutination ebenfalls in Gruppen einteilen lassen. Bald darauf wurde von dem Franzosen *Durand* (13) eine Einteilung der Diphtheriebazillen getroffen, entsprechend den verschiedenen Ergebnissen bei der Zerlegung verschiedener Kohlehydrate. Arbeiten von *Havens* (14), der eine Gruppierung entsprechend der Verschiedenheit der Toxine der Diphtheriebazillen vornahm, erschienen im Jahre 1920. *Havens* stellte zwei Gruppen von Diphtheriebazillen auf und fand, daß das mit dem international bekannten Stamm Park Williams 8 hergestellte Heilserum nur die Gruppe I beeinflußte, während die Gruppe II diesem Heilserum gegenüber resistent war. Besonders zu erwähnen sind noch die umfangreichen Arbeiten von *Hammerschmidt* (15) aus dem Jahre 1924. Auf Grund des verschiedenen Verhaltens der von *Hammerschmidt* untersuchten Diphtheriestämme in bezug auf Haemolyse, Kolonieform, Säurebildung, Wachstum in Bouillon und Agglutination teilt dieser die Diphtheriebazillen in fünf voneinander streng getrennte Gruppen ein.

Infolge der verschiedenartigsten Untersuchungsmethoden waren in der Frage der Einteilung der Diphtheriebazillen in Gruppen die Ergebnisse der einzelnen Forscher recht verschieden und oft sich widersprechend. Erst die Veröffentlichungen der Engländer *Anderson* (16), *Happold, Thomson, Mc Leod* und *Cooper* im Jahre 1931 brachten einige Klarheit in dieses Gebiet. Nach einer ganz bestimmten Untersuchungsmethodik vorgehend differenzierten die Engländer drei Typen des Diphtheriebazillus,

den Typus gravis, intermedius und mitis, für deren Konstanz sie auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse eintraten. Ferner verbanden sie mit der Typenforschung die Frage des Zusammenhangs zwischen dem Krankheitsverlauf und den verschiedenen Typen des Diphtheriebazillus und gaben damit der bisher rein theoretisch wissenschaftlichen Forschung praktischen Wert. In der umstehenden Tabelle B geben wir eine kurze Zusammenstellung der von den Engländern gefundenen Ergebnisse.

Nach der Methode der Engländer wurde die Typenforschung nun auch auf dem Festlande betrieben, und zwar zunächst in Berlin. Hier erschien 1933 eine Arbeit von *Clauberg* (17) und 1934 eine solche von *May H. Christison* (18). Dann folgten weitere Veröffentlichungen von *Gundel* und *Tietz* (19), ferner von *Schiff* und *Werber* (20). Eine Sonderstellung in der Typenforschung der Diphtheriebazillen nimmt die Arbeit von *Hetche* ein (21). *Hetche* legt ganz besonderen Wert auf die Säuerungskurve der Diphtheriebazillen in Saccharose-Bouillon. Er isoliert nach dieser Methode sechs verschiedene Typen, welche nach Koloniewachstum und Säuerung sich unterscheiden, nämlich normacide Diphtheriestämme, hypacide, große hypacide, intermediate, mesacide und ringlose mesacide Diphtheriestämme. Der normacide Typ stimmt mit dem englischen Typ gravis und mit dem Gundeltyp I überein; ebenso ist der mesacide Typ identisch mit dem englischen Typ mitis und dem Gundeltyp II. Der hypacide Typ, der englische Typ intermediate und der Gundeltyp III sind nach *Hetche* drei verschiedene Typen.

In einer zweiten Arbeit vom Juni 1935 beschäftigt sich *Clauberg* (22) eingehend mit der epidemiologischen Bewertung der Diphtheriebazillenträger vom Standpunkt der Typenlehre aus. Er findet bei Diphtheriekrankheitsfällen das Vorkommen des Typus gravis gegenüber dem Typus mitis um das fünffache vermehrt, nämlich Typ gravis 96 mal, Typ mitis 18 mal. Bei Bazillenträgern dagegen ist der Typus mitis $3^1/_2$ mal häufiger als der Typus gravis, nämlich Typus mitis 21 mal, Typus gravis 6 mal. *Clauberg* kommt zu dem Schluß, daß epidemiologisch gefährlich nur die Bazillenträger mit Gravisstamm seien, und daß nur diese Bazillenträger den Maßnahmen der Isolierung unterliegen sollten.

Unsere eigenen Untersuchungen bezüglich der Typendifferenzierung erstreckten sich über 224 Diphtheriestämme. Diese 224 Stämme wurden auf Grund ihres verschiedenen Koloniewachstums (siehe Tabelle C) dem jeweiligen Diphtherietyp zugerechnet. 96 dieser Stämme wurden außerdem hinsichtlich ihrer Fähigkeit der Zuckerspaltung geprüft. Die Untersuchung der

Tabelle B.

Typ	Kolonieform	Wachstum in Bouillon	Säuerung in Bouillon	Zuckerspaltung. Es werden zerlegt	Klinischer Verlauf
gravis	rauhe Form, Rand gezackt, „Gänseblümchen“	Oberflächenhaut; krümeliger Bodensatz	erst sauer; nach 48 Stunden Umschlagin alkalisch	Glukose Galaktose Maltose Dextrin Stärke Glykogen	Starke lokale Erscheinungen, toxischer Verlauf, Albuminurie, Lähmungen, keine oder geringe Reaktion auf Heilserum, beträchtliche Letalität
intermedius	kleinere, flache Kolonie mit zentralem Knopf, durchscheinend, leicht gezackt	feingranulierte Trübung, die sich rasch zu Boden setzt. Oberflächenhaut selten	schwach	Glukose Galaktose Maltose	schwerer als bei Typ mitis, häufig Lähmungen, ähnlich wie bei Typ gravis, nur leichter
mitis	runde, glatte, glänzende Kolonien	gleichmäßige Trübung	Säuerung bleibt 3 — 5 Tage bestehen	Glukose Galaktose Maltose (Dextrin-unbeständig)	geringe lokale Erscheinungen, gelatinöse Membran, selten Albuminurie und Lähmungen. Serumwirkung gut, Letalität gering

Frage eines Zusammenhangs zwischen dem Krankheitsverlauf und den verschiedenen Diphtherietypen war dadurch erschwert, daß die von den Ärzten eingesandten Nasen- und Rachenabstriche nur mit spärlichen und für diese Zwecke nicht hinreichenden näheren Angaben über die Herkunft des Materials versehen waren. Auch eine diesbezügliche Rundfrage ließ auf Schwierigkeiten stoßen. Aus diesen Gründen konnten wir nur eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Stämmen auf ihr pathogenes Verhalten prüfen.

Für die Differenzierung nach dem Koloniewachstum wurde eine Hammelblutcystinagarplatte verwandt. Dieser Nährboden wurde im Institut für andere Arbeiten auf dem Gebiet der Diphtherieforschung benützt und hatte sich bei der Differenzierung der für die einzelnen Typen charakteristischen Kolonien gut bewährt. Die Zusammensetzung des Nährbodens ist folgende: 7—10 % Hammelblut, 0,01 % Zystin, 3 %iger Nähragar von p_H 7,5. Auf diesem Nährboden wuchsen die Gravisstämme als trockene, weiße, flache Kolonien mit angedeuteter strahliger Segmentation. Der Rand war gezackt und die Kolonie hatte in der Aufsicht die Form eines „Gänseblümchens". Im Profil zeigte die Kolonie eine zirkuläre, grabenförmige Einsenkung und in der Mitte eine kugelige Erhabenheit. Lagen die Kolonien in dichtem Rasen, so gingen sie nicht ineinander über, sondern legten sich aneinander. Am Rande des Rasens entstand dadurch eine eingekerbte, wellenförmige Linie. Der Durchmesser der Kolonien betrug, je nach Dichte des Wachstums, 1—3 Millimeter. Die Intermediusstämme wuchsen in kleineren, zarten, durchscheinenden, fast farblosen, rund erscheinenden Kolonien, deren Rand bei Lupenbetrachtung leicht gezackt war. Auch diese Kolonien waren matt und trocken und hatten im Profil die Form einer Kegelspitze. Die Mitisstämme endlich wuchsen als halbkugelige, glatte, feucht glänzende, gelbliche Kolonien. Die gelbliche Farbe war einmal deutlich, einmal weniger stark vorhanden. Der Rand der kugelrunden Kolonie war völlig glatt. Im Profil hatte die Mitiskolonie Kalottenform. Bei dichtem Wachstum als Rasen flossen die Kolonien ineinander über, so daß der Rand eines solchen Kolonierasens als glatte kontinuierliche Fläche erschien.

Die Mehrzahl der von uns untersuchten Stämme konnte nach den eben angeführten, für die einzelnen Typen charakteristischen Formen der Kolonien einem der drei Typen zugerechnet werden. Es fanden sich 167 = 74,5 % Gravisstämme, 18 = 8,0 % Intermediusstämme, 25 = 11,2 % Mitisstämme. Die Unterscheidung der Kolonien war meist leicht und mit

bloßem Auge, oder mit Hilfe der Lupe ohne Mühe durchzuführen. Dann gab es aber auch Grenzfälle, deren Kolonieformen sowohl dem Typus gravis, als auch dem Typus intermedius, oder sogar dem Typus mitis angehören konnten. Erst eine 3- oder 4 malige Überimpfung auf die Hammelblutcystinagarplatte ermöglichte in diesen Fällen die Differenzierung. Ein Rest von 14 Stämmen (6 %) zeigte ein derart unbestimmtes Wachstum, daß es nicht möglich war, die Typenzugehörigkeit dieser Stämme aus dem Kolonienwachstum zu ersehen. Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle C dargestellt.

Tabelle C.

Diphtherietyp	Anzahl	Prozente
gravis	167	74,5
intermedius	18	8,0
mitis	25	11,2
unbestimmt	14	6,3
	224	100

Dem zahlenmäßigen Vorkommen der einzelnen Diphtherietypen entsprechend wurden 69 Gravisstämme, 13 Intermediusstämme und 14 Mitisstämme hinsichtlich ihres Verhaltens bei der Zuckerspaltung geprüft. Der hierzu verwandte Nährboden bestand aus Bouillon mit 1 % des entsprechenden Zuckers (Traubenzucker, Stärke, Dextrin, Saccharose) und Lackmus als Indikator. An Hand der Tabelle D sei über den Verlauf der Untersuchung berichtet.

Tabelle D.

Diphtherietyp	Anzahl der Stämme	Zuckerzerlegung			
		Traubenzucker	Stärke	Dextrin	Saccharose
gravis	35	+	+	+	o
	25	+	+	+	+
	6	+	+	o	o
	3	+	+	o	+
intermedius	9	+	o	o	o
	4	+	o	o	+
mitis	10	+	o	+	o
	2	+	o	o	+
	1	+	o	+	+
	1	+	o	o	o

Von den Gravisstämmen wurde in 35 Fällen Traubenzucker, Stärke und Dextrin gespalten. 25 Stämme zerlegten Traubenzucker, Dextrin, Stärke und Saccharose. Von sechs weiteren Stämmen wurde nur Traubenzucker und Stärke angegriffen, während drei Fälle Traubenzucker, Stärke und Saccharose spalteten. Während also Traubenzucker und Stärke von allen Gravisstämmen angegriffen wurden, wurden Dextrin und Saccharose nur von einem Teil der Stämme zerlegt.

Die Intermediusstämme spalteten 9 mal nur Traubenzucker und 4 mal Traubenzucker und Saccharose, während Stärke und Dextrin in allen Fällen unverändert blieben.

Unter den Mitisstämmen waren 10 Stämme, welche Traubenzucker und Dextrin angriffen. Zwei Stämme zerlegten Traubenzucker und Saccharose, ein Stamm Traubenzucker, Dextrin und Saccharose, und ein Stamm nur Traubenzucker. Es wurde also von den Mitisstämmen Traubenzucker jedesmal gespalten, während Stärke in allen Fällen unverändert blieb. Dextrin und Saccharose wurden nur von einem Teil der Mitisstämme zerlegt.

Zusammenfassend können wir der Tabelle entnehmen, daß Traubenzucker von allen drei Typen zerlegt wird. Stärke wird ausschließlich vom Typus gravis gespalten und kann somit differenzialdiagnostisch verwandt werden bei der Entscheidung, ob ein Typus gravis einerseits, oder ein Typus intermedius bzw. mitis andererseits vorliegt. Das Dextrin kann sowohl vom Typus gravis, als auch vom Typus mitis gespalten werden, während es vom Typus intermedius in jedem Falle unbeeinflußt bleibt. Es kann daher das Dextrin die Unterscheidung eines Typus gravis bzw. mitis von einem Typus intermedius ermöglichen. Saccharose wird von allen drei Typen unregelmäßig gespalten.

Von den gesamten zur Untersuchung gelangten Fällen stammen 69 Stämme von nur 12 Patienten, d. i. von diesen Patienten kamen Abstriche 3 mal und öfter zur Untersuchung. Dabei konnten folgende Feststellungen gemacht werden: Stammten die Abstriche von Mitgliedern einer Familie, so konnte aus diesen Abstrichen derselbe Typ gezüchtet werden. Kamen von einem Patienten im Laufe einiger Wochen mehrere Abstriche nacheinander zur Untersuchung, so war das Kolonienwachstum der aus diesen Abstrichen gezüchteten Diphtheriestämme, von einigen Ausnahmen abgesehen, das eines einzigen Typs. Auch die Zuckerspaltung ergab in diesen Fällen stets dieselben Resultate. Saccharose allerdings wurde von den aus demselben Patienten gezüchteten Stämmen nicht immer in derselben Weise gespalten. Diese Befunde, sowie die Ergebnisse bei der

Zuckerspaltung und bei der Prüfung der Stämme auf ihr Koloniewachstum entsprechen den Angaben anderer Autoren.

Der Zusammenhang zwischen Typendifferenzierung und Epidemiologie der Diphtherie wurde an 47 Stämmen geprüft.

Von 36 aus Diphtheriekranken gezüchteten Stämmen gehörten dem Typus gravis 25 Stämme, dem Typus intermedius 2 Stämme und dem Typus mitis 9 Stämme an. Die von Bazillenträgern stammenden 11 Diphtheriestämme setzten sich aus 3 Gravisstämmen, 1 Intermediusstamm und 7 Mitisstämmen zusammen. Wir entnehmen diesem Zahlenverhältnis, daß bei Erkrankungen Diphtheriebazillen vom Typus gravis vorherrschen, während bei Bazillenträgern der Typus mitis häufiger gefunden wird. Diese Ergebnisse stimmen grundsätzlich, wenn auch nicht prozentual genau mit den Befunden *Claubergs* überein.

Am Schluß möchte ich noch über einige Besonderheiten berichten. Von einem Patienten kamen nacheinander 6 Rachenabstriche zur Untersuchung. Jedesmal war das Koloniewachstum auf der Hammelblutcystinagarplatte atypisch und die Einordnung in einen der drei Typen unsicher. So wurde beim ersten Abstrich der Typus mitis (?) angenommen, das zweitemal hielten wir den Stamm für einen Typus intermedius (?), das drittemal für einen Typus mitis (?), im vierten Abstrich fanden wir wieder den Typus intermedius (?), der fünfte Abstrich enthielt den Typus gravis (?), und die Diphtheriebazillen des sechsten Abstrichs wuchsen wieder mehr nach Art des Typus mitis. Trotzdem der Stamm jedesmal in anderer atypischer Weise wuchs, war das Ergebnis der Zuckerspaltung immer dasselbe. Die aus allen sechs Abstrichen gezüchteten Stämme spalteten nach Art des Typus gravis Traubenzucker, Stärke und Saccharose, Dextrin dagegen nicht.

Ähnlich war es bei den Abstrichen des folgenden Falles: Der aus vier in Abständen eingesandten Rachenabstrichen isolierte Stamm wuchs das erstemal wie ein Typus gravis, das zweitemal ganz undifferenzierbar, dann war das Wachstum wie das eines Mitisstammes, und das viertemal sahen die Kolonien wieder mehr nach Typus gravis aus. Auch in diesem Falle blieb die Zuckerspaltung konstant, indem jedesmal Traubenzucker und Dextrin gespalten wurden, während Stärke und Saccharose unbeeinflußt blieben.

Diese beiden Fälle und alle jene Stämme, die bei den Untersuchungen infolge ihres atypischen Koloniewachstums nicht nach Typen differenziert werden konnten, veranlassen zur Frage, ob es sich bei diesen Stämmen um Übergangsformen vom einen in

den anderen Typ handelt, oder ob diese Stämme durch ernährungsphysiologische Momente auf den verschiedenen Nährböden Teile ihrer biologischen Valenzen änderten, oder ob sie überhaupt nie einem der drei bekannten Typen angehörten. Andererseits könnte man auch annehmen, daß das Koloniewachstum der einzelnen Typen überhaupt kein konstantes Typenmerkmal ist. Mit dieser Frage beschäftigte sich auch *Clauberg* (22) und berichtet von ähnlich atypisch wachsenden Diphtheriestämmen. Er behauptet, daß diese Stämme ihre übrigen typischen Eigenschaften, wie Haemolyse, Säuerung, Zuckerspaltung usw., trotz veränderten Koloniewachstums beibehielten im Gegensatz zu der Ansicht von *May H. Christison* (18), die behauptet, daß die Diphtherietypen bezüglich aller ihrer Typeneigenschaften wandelbar seien mit Ausnahme der Zuckerspaltung. Die Zuckerspaltung ist nach *Christison* die einzige konstante Eigenschaft der Diphtherietypen. Da ich meine Stämme n u r auf ihr Koloniewachstum und auf das Verhalten bei der Zuckerspaltung untersuchte, kann ich zu der Frage der Konstanz anderer Merkmale keine Stellung nehmen.

In anderer Hinsicht interessant sind auch die folgenden Fälle. In der Zeit vom 18. April 1935 bis 9. Juni 1935 kamen von einem Patienten neun Rachenabstriche zur Untersuchung. Aus den ersten fünf Abstrichen wurde entsprechend dem Koloniewachstum ein Typus gravis gezüchtet, der sechste Abstrich enthielt einen Typus intermedius und die drei letzten Abstriche enthielten keine Diphtheriebazillen mehr.

In einem anderen Falle waren von zwei Geschwistern an demselben Tage Abstriche eingesandt worden. Beide Abstriche enthielten Diphtheriebazillen vom Typus gravis. Nach drei Tagen kamen wiederum von beiden Geschwistern Abstriche zur Untersuchung, wobei der eine Abstrich wieder Diphtheriebazillen vom Typus gravis enthielt, aus dem anderen Abstrich aber Bazillen vom Typus intermedius gezüchtet wurden. Während nun in der Folge von dem einen Geschwister, dessen Abstrich zuletzt Diphtheriebazillen vom Typus intermedius enthielt, keine weiteren Einsendungen mehr kamen, wurde der Abstrich des anderen Geschwisters noch dreimal zur Untersuchung eingeschickt und enthielt jedesmal Diphtheriebazillen vom Typus gravis. Aus den Mitteilungen des behandelnden Arztes ging hervor, daß das eine Geschwister mit dem konstanten Typus gravis an Nasendiphtherie erkrankt war, während das andere Geschwister überhaupt keine Krankheitserscheinungen zeigte, also Bazillenträger war. Etwas anders verhielt es sich in folgendem Falle. Aus dem zuerst eingeschickten Abstrich eines Patienten

konnten zwei verschiedene Diphtherietypen gezüchtet werden, nämlich ein Typus gravis und ein Typus intermedius. Nach acht Tagen enthielt ein zweiter Abstrich nur noch den Typus intermedius. Nach weiteren acht Tagen kam ein dritter Abstrich zur Untersuchung, der keine Diphtheriebazillen mehr enthielt.

Entweder hat man es in allen diesen Fällen mit einer Sekundärinfektion eines anderen Diphtherietyps zu tun, oder man muß bakteriotrope Stoffe im Speichel mancher Menschen annehmen, welche den Diphtheriebazillus von einem in einen anderen Typ umzuwandeln vermögen. Die letztere Annahme scheint nicht unmöglich, nachdem es *Dold* und *Weigmann* (23) gelungen ist, Diphtheriestämme durch Behandlung mit Speichel verschiedener Menschen nach der Seite der Pseudodiphtheriebazillen hin umzuwandeln. Für die Möglichkeit der Umwandlung spräche in den angeführten Fällen ferner auch der Umstand, daß die Abstriche z u e r s t Diphtheriebazillen vom Typus gravis enthielten, dann vom Typus intermedius, der ja seinen verschiedenen Eigenschaften nach sich wie ein abgeschwächter Gravistyp verhält und zuletzt überhaupt keine Diphtheriebazillen mehr enthielten. Natürlich bilden die angeführten Fälle zu wenig Material, um damit die Frage der Möglichkeit einer Typenumwandlung der Diphtheriebazillen im Rachen des Menschen entscheiden zu können.

Zusammenfassung.

Die Indikator-Tellur-Nährplatte von *Clauberg* ist für die bakteriologische Diphtheriediagnose gut brauchbar. Sie ist der Normal-Tellur-Nährplatte insofern überlegen, als sie neben der hemmenden Wirkung auf die Begleitbakterien und der Förderung des Wachstums der Diphtheriebazillen eine sichere Trennung der Diphtheriebazillen von den Pseudodiphtheriebazillen ermöglicht. Dazu kommt noch, daß die Diagnose in fast allen Fällen makroskopisch gestellt werden kann und dadurch eine starke Arbeitsentlastung des Untersuchers ermöglicht wird. Außer dieser Vereinfachung des Untersuchungsablaufes ist noch eine geringe Steigerung der Ausbeute an diphtheriepositiven Fällen zu erreichen.

Die Diphtheriebazillen können entsprechend ihrem Koloniewachstum auf der Hammelblut-Cystin-Agar-Platte in drei verschiedene Typen differenziert werden, die sich auch bezüglich ihres Verhaltens bei der Zuckerspaltung unterscheiden. Der Diphtherietyp eines Patienten ändert sich im Laufe einer Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle nicht. Erkranken mehrere Mitglieder einer Familie, so werden aus den Abstrichen sämtlicher Erkrankten Diphtheriebazillen vom selben Typ gezüchtet. In epidemiologischer Hinsicht besonders bemerkenswert ist, daß der Typus gravis bei an Diphtherie erkrankten vorherrscht, während bei Diphtheriebazillenträgern der Typus mitis überwiegt.

Einige Ausnahmefälle, bei denen aus laufend eingesandten Abstrichen desselben Patienten verschiedene Diphtherietypen gezüchtet wurden, lassen die Möglichkeit erwägen, ob etwa im Rachen bestimmter Menschen eine Umwandlung der Diphtheriebazillen vom einen in den anderen Typ stattfinden kann.

Literaturverzeichnis.

(1) *Konradi* und *Troch:* Münch. Med. Wschr. Nr. 30 / 1912.
(2) *Pesch:* Zbl. Bakter. 116 / 1930.
(3) *Tietz:* Deutsch. med. Wschr. Nr. 21 / 1935.
(4) *Clauberg:* Zbl. Bakter. 114 / 1929.
(5) *Clauberg:* Zbl. Bakter. 120 / 1931.
(6) *Weigmann* und *Degn:* Zbl. Bakter. 125 / 1932; *Clauberg:* Zbl. Bakter. 128 / 1933; *Waldhecker:* Z. Hyg. 116 / 1934; *Clauberg:* Zbl. Bakter. 1932 / 1934; *Hetche:* Klin. Wschr. Nr. 3 / 1935.
(7) *Braun* und *Mündel:* Zbl. Bakter. 103, 112, 113 / 1927—1929; *Braun* und *Hofmeier:* Klin. Wschr. S. 699 / 1927.
(8) *Clauberg:* Techn. Assistentin, Jahrg. II, Heft 2; *Clauberg:* Zbl. Bakter. 134 / 1935.
(9) *Zupnik:* Berl. Klin. Wschr. Nr. 50 / 1897.
(10) *Schwoner:* Zbl. Bakter. 35 / 1904.
(11) *Baerthlein:* Zbl. Bakter. 54 (Beiheft) / 1912; *Baerthlein:* Zbl. Bakter. 57 / 1913.
(12) *van Riemsdijk:* Zbl. Bakter. 75 / 1915.
(13) *Durand:* C. r. Soc. Biol. Paris 81 / 1918.
(14) *Havens:* J. inf. Dis. 26 / 1920.
(15) *Hammerschmidt:* Zbl. Bakter. 93 / 1924.
(16) *Anderson:* J. of. Path. 34 / 1931.
(17) *Clauberg:* Klin. Wschr. Nr 12 / 1933.
(18) *May H. Christison:* Zbl. Bakter. 133 / 1934.
(19) *Gundel* und *Tietz:* Z. Hyg. 116 / 1934.
(20) *Schiff* und *Werber:* Deutsch. med. Wschr. Nr. 7 / 1935.
(21) *Hetche:* Klin. Wschr. Nr. 3 / 1935.
(22) *Clauberg:* Münch. med. Wschr. Nr. 24 / 1935.
(23) *Dold* und *Weigmann:* Z. Hyg. 116 / 1934.
(24) *Bitter, Gundel* und *Sancho:* Zbl. Bakter. 97 / 1926; *Kliewe:* Zbl. Bakter. 101 / 1927; *Levinthal:* Z. Hyg. 106 / 1926; *Gundel:* Z. Hyg. 117 / 1935.

Lebenslauf.

Als Sohn des Werkmeisters Wilhelm Moser und dessen Ehefrau Elisabeth geb. Moser wurde ich am 7. August 1907 zu Obernheim in Württemberg geboren. Von 1914 bis 1921 besuchte ich die dortige Volksschule. Nach Entlassung aus derselben war ich drei Jahre lang in einer Baumwollweberei tätig. Dann besuchte ich von 1924 bis 1929 das Gymnasium zu Ravensburg in Württemberg, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung ablegte. Von Herbst 1929 bis Herbst 1935 studierte ich mit einhalbjähriger Unterbrechung Medizin an den Universitäten Tübingen und Berlin. Am 4. Februar 1936 bestand ich an der Universität zu Berlin das medizinische Staatsexamen. Dann war ich vom 1. März 1936 bis 31. August 1936 in der Landesheil- und Pflegeanstalt Sonnenstein bei Pirna in Sachsen und vom 1. September 1936 bis 28. Februar 1937 an der inneren Abteilung der Heilanstalten Milbitz/Gera als Medizinalpraktikant tätig.

Karl Moser.